Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0149

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES ABCÈS MÉTASTATIQUES

DU CERVEAU

ÉTUDE

DE

N° 59

LA PERMÉABILITÉ RÉNALE

AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

DANS LE PALUDISME

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 12 Mai 1909

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

PAR

Henri LELOUCH

Né à Orléansville (Alger), le 23 juin 1883
Ancien interne de 1re classe des hôpitaux d'Alger
Lauréat de l'Ecole de médecine d'Alger

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette
1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agrégé.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. SOUBEYRAN.	MM. LEENHARDT.
VIRES.	GUERIN.	GAUSSEL.
VEDEL.	GAGNIERE.	RICHE.
JEANBRAU.	GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.
POUJOL.	LAGRIFFOUL.	DERRIEN.

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la thèse :

MM. CARRIEU, *président.*	MM. VIRES, *agrégé.*
BAUMEL, *professeur.*	LAGRIFFOUL, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE CHÉRIE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA TANTE
MADAME LOUISE CHAUMONT

A MA MÈRE VÉNÉRÉE

Je dédie ce modeste travail, gage de profond attachement et témoignage de gratitude pour les sacrifices sans nombre qu'elle s'est imposés.

H. LELOUCH.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CRESPIN

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE LÉGALE

A L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

Qui nous fit l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

AUX MIENS ET A MES AMIS

H. LELOUCH.

Parvenu au terme de nos trop courtes années d'études médicales et en inscrivant suivant l'usage dans notre thèse inaugurale les noms de ceux dont les encouragements et les conseils ne nous firent jamais défaut, nous obéissons bien moins aux traditions de convenance qu'à nos sentiments de bien sincère reconnaissance.

Qu'il nous soit donc permis ici d'exprimer publiquement notre hommage de gratitude à ceux auxquels nous sommes redevable du peu que nous sommes, aux maîtres qui nous ont nourri de leurs conseils éclairés, inspiré par l'exemple l'amour et le respect de la carrière que nous avons embrassée, à tous ceux enfin auxquels nous devons la meilleure et la plus large partie de notre instruction professionnelle. Les principes qui guideront notre vie et notre conduite future seront, nous l'espérons du moins, le reflet de l'enseignement reçu.

C'est à l'amabilité de M. le professeur Crespin que nous devons l'idée de notre travail. Nous sommes heureux de l'occasion qui nous est offerte pour le remercier de ce qu'il fut pour nous pendant notre semestre d'internat passé auprès de lui. Jamais rapports de maître à élève ne furent aussi agréables, aussi cordiaux que ceux qui nous unirent.

M. le professeur Ardin-Delteil fut notre chef six mois durant. Ce laps de temps passa trop vite à notre gré et

c'est avec le plus grand plaisir que, durant la fin de notre séjour à Alger et alors qu'aucun titre ne nous liait plus à l'administration hospitalière, nous avons continué à suivre son enseignement clinique.

MM. les professeurs Curtillet, Cange, Vincent, Rouvier, Scherb, MM. les docteurs Denis, Aboulker, Dumolard, Bernasconi, Lemaire, furent nos chefs de service. Nous les assurons ici de toute notre gratitude.

Quant à nos amis, nous n'aurions garde de les oublier. Nous nous souviendrons toujours des bonnes gardes montées en commun soit à l'hôpital de Mustapha, soit à l'hospice de Birtraria avec les docteurs Soucy et Karouby ; longtemps encore demeurera gravé dans notre mémoire le souvenir des instants heureux passés auprès de notre camarade Solal.

Nous avons, durant ces deux derniers mois, mené une vie trop fiévreuse, trop pénible même pour oublier la vive amitié qui nous lie aux docteurs Moussa et Simian.

Notre travail comportera les divisions suivantes :

Dans un premier chapitre nous étudierons le foie et le rein dans le paludisme.

Puis, chapitre II, nous exposerons la méthode d'investigation que nous avons suivie.

Dans le chapitre III nous discuterons nos observations.

Enfin nous aborderons nos conclusions.

ETUDE

DE

LA PERMÉABILITÉ RÉNALE

AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

DANS LE PALUDISME

CHAPITRE PREMIER

Le rein et le foie dans le paludisme

On n'est pas d'accord actuellement sur la réalité de la néphrite paludéenne et pour avoir sur cette question des idées nettes, il est nécessaire de retracer dans un exposé sommaire les idées qui ont cours relativement à cette question.

Le Dantec, dans son Traité des maladies des pays chauds, n'accorde pas grande créance à l'existence de la néphrite palustre. Pour lui ce n'est que dans les cas aigus seuls que l'on trouve les reins fortement hyperémiés et augmentés notablement de volume. Peu ou pas de lésions organiques qui seraient plutôt l'apanage de

la malaria chronique. Dans ce cas alors, comme pour dans tous les organes, l'hématozoaire laisse des traces de son passage caractérisées par une infiltration des tubes sécréteurs et la présence des leucocytes mélanifères dans la capsule de Bowmann.

Laveran (Traité du paludisme, et article « paludisme » du Traité de médecine, Brouardel, Gilbert, Girode) estime comme le Dantec que les reins ont le plus souvent leur aspect normal ; ils ne présentent pas la teinte brunâtre si caractéristique de la rate et du foie et l'examen histologique est nécessaire pour déceler la présence des corps pigmentés. Cet auteur pense, en outre, que ces éléments pigmentés sont en moins grand nombre que dans les deux glandes citées plus haut, sauf cependant dans les reins de sujets morts de fièvre bilieuse hémorragique où les reins sont augmentés de volume, de poids et présentent des hémorragies interstitielles situées dans la substance corticale, alors que les lumières des tubes excréteurs sont obturées par la présence du pigment mélanique.

A côté de l'opinion précédente il nous faut à présent citer celle de Kelsch et de Kiener et pour eux les lésions du rein sont constantes et on les observerait dans des cas même où il n'y pas eu d'hémoglobinurie pendant la vie. « Ces lésions comprendraient, outre la surcharge pigmentaire, des troubles circulatoires, des troubles de nutrition des cellules, et des inflammations, plus fréquentes et plus graves que celles du foie. »

La coloration du rein varie alors du rouge brun sombre et terne au jaune brun clair, café au lait, les nuances claires s'observant de préférence chez les individus qui ont subi des pertes globulaires considérables et chez qui la masse du sang est diminuée. On voit à la surface

et sur les coupes des mouchetures brunes ou des taches de plusieurs millimètres carrés, disséminées dans la substance corticale, et Kelsch auraitrencontré ces taches, déjà signalées par Pellarin, dans toutes les formes et à toutes les périodes de la maladie.

Les altérations histologiques seraient également fort marquées. Les tubes sécréteurs sont tellement opaques que les noyaux des épithéliums colorés par le carmin apparaissent à peine, même après l'action de l'acide acétique. Cette opacité est due à l'infiltration du protoplasma par une substance colorante diffuse et par de fines granulations pigmentaires que l'action de la potasse rend plus évidentes et que les forts grossissements permettent seuls quelquefois de distinguer.

La lumière des tubes est encombrée par les produits d'une sécrétion hyaline provenant des cellules des tubes urinifères et par les granulations pigmentaires.

Les glomérules malpighiens présentent également des amas de cellules mélanifères d'abondance variable, quelquefois tellement nombreuses que les auteurs auraient trouvé jusqu'à 20 cellules dans la section d'un glomérule. De plus ces granulations n'occupent pas seulement le centre du glomérule de Bowmann, on en rencontre souvent entre le glomérule et la capsule, particulièrement dans la région qui correspond à l'embouchure du tube urinifère.

L'aspect macroscopique, avons-nous dit plus haut, nous montre que le rein renferme une quantité de sang très variable suivant les cas. L'examen histologique vient pour prouver que dans presque tous les cas de paludisme les anses vasculaires et les glomérules de Malpighi sont augmentés de volume par suite de la dilatation de leur réseau et que les capillaires intertubulaires sont

également dilatés et hyperémiés. Dans les reins pâles, au contraire, les capillaires sont vides, mais ce qui ne manque presque jamais ce sont les infarctus globulaires des tubes collecteurs ; des groupes de tubes sont souvent remplis de sang dans toute leur longueur.

La plupart du temps donc, il y a néphrite, et pour Kelsch et Kiener cette néphrite se dessine tantôt dans le sens de la sclérose, tantôt dans le sens de l'hypertrophie épithéliale.

Dans la première variété les reins sont augmentés de volume et de poids, d'une coloration brune et terne plus ou moins foncée et les altérations histologiques consistent :

1° En une *sclérose diffuse* et discrète du tissu interstitiel, accompagnée d'une diapédèse plus ou moins abondante de leucocytes.

2° Dans une altération des troubles sécréteurs consistant en ce que le protoplasma granuleux de l'épithélium a disparu par places et que le revêtement épithélial est formé par de petites cellules cubiques, à protoplasma clair, telles qu'on les rencontre dans le rein de l'embryon.

3° Dans une altération des glomérules ; quelques-uns de ces pelotons vasculaires sont devenus fibreux ; d'autres se font remarquer pour l'abondance des noyaux colorés par le carmin qui, dans la section du glomérule, se touchent presque.

Dans la deuxième variété de néphrite (*hypertrophie épithéliale*), les reins sont notablement plus mous et plus pâles que dans la précédente, leur coloration est d'une nuance jaune grisâtre sur laquelle se détachent fortement les mouchetures que nous avons déjà décrites.

Ici les altérations histologiques siègent dans l'épithélium sécréteur qui est volumineux, rempli de goutelettes

colloïdes. Les noyaux de cet épithélium sont en certains points très multipliés ; cette prolifération, niée par Cornil et Brault, paraît cependant certaine à Kelsch et Kiener, si l'on considère les dimensions géantes de quelques noyaux et par les différentes formes d'étranglement qui sont l'apanage de la division cellulaire directe. Enfin, la sclérose du tissu interstitiel et la diapédèse accompagnent presque toujours le processus glomérulo-épithélial, mais cette sclérose va beaucoup moins loin en développement que la néphrite palustre purement scléreuse.

On voit donc, à la suite de cet exposé rapide, deux idées émises sur l'existence de la néphrite paludéenne. Pour les uns (Le Dantec) le rein ne serait qu'effleuré dans le paludisme surtout aigu. Pour d'autres (Kelsch, Kiener) néphrite précoce et néphrite grave pouvant évoluer soit comme une néphrite à prédominance épithéliale, soit comme une néphrite à allure scléreuse.

Pour ce qui concerne le foie, au contraire, l'accord paraît complet et les altérations de l'organe peuvent être ramenées aux constatations suivantes : *Hypersécrétion biliaire et ictère*, *hyperémie*, *pigmentations diverses*, *inflammation*, *cirrhose*.

Hypersécrétion biliaire. — « Toutes nos autopsies, disent Kelsch et Kiener, mentionnent surtout la surabondance de la bile contenue dans les voies d'excrétion » ; la vésicule, les canaux cholédoque et hépatique et leur division intrahépatique en sont remplis. La muqueuse intestinale est ordinairement colorée en jaune dans toute son étendue et le gros intestin peut également en contenir.

Le foie a rarement une nuance ictérique bien pronon-

cée car les faibles degrés de cette coloration sont masqués par la surcharge pigmentaire. Mais, à l'examen microscopique, on trouve presque toujours les signes de la stase biliaire.

Hyperémie. — Dans les cas où l'anémie globulaire est profonde, où la masse du sang a subi une considérable diminution, le foie est exsangue et couleur jaune muscade; mais en général, lorsque l'on se trouve en présence d'une anémie non excessive, le foie est augmenté de volume et de poids, et le poids moyen de la glande varie de 1,900 à 2,200 grammes. Sur les coupes histologiques, il est facile de se rendre compte que cette augmentation résulte de la dilatation du réseau des capillaires.

Présence du pigment. — « La couleur du foie est variable, en raison de l'intensité de la congestion sanguine ou de l'anémie globulaire, en raison aussi de la nature et de la quantité des pigments inclus dans son tissu. Nous avons fréquemment rencontré au cours de nos autopsies des colorations jaune pâle, jaune gris, noirâtre, les teintes foncées dérivant indubitablement de la surcharge de pigment mélanique, les teintes claires au contraire, celles qui tirent sur le jaune, provenant de la présence du pigment ocre, contenus dans les cellules hépatiques. »

Inflammation du tissu hépatique. — Pour Kelsch et Kiener, dans quelques cas, particulièrement lorsque la maladie a été prolongée ou lorsque la destruction globulaire a été intense, on peut trouver dans le tissu hépatique des vestiges d'irritation nutritive et inflammatoire. En pareil cas, pour ces auteurs, une diapédèse de leucocytes s'observe çà et là dans les gaînes glissoniennes; les cellules endothéliales des capillaires sont, par place,

tuméfiées et proéminentes dans la lumière ; enfin, dans quelques acini, les trabécules sont élargies par suite de la tuméfaction des cellules hépatiques et l'on distingue dans celles-ci des noyaux géants ou des noyaux multiples. Ces lésions sont toujours discrètes dans les cas aigus et l'on n'observe que rarement cette structure à gros grains qui est le premier indice de la marche vers la transformation scléreuse de l'organe.

Cirrhose. — Malheureusement il est rare que le foie adultéré dès les premiers accès revienne à son état et à sa constitution normale. Pour peu que les atteintes se renouvellent, les lésions s'accroissent et la cirrhose est alors constituée.

La variété la plus souvent rencontrée est la cirrhose atrophique, surtout dans le paludisme chronique. Le foie est alors diminué de volume et de poids pour arriver à atteindre à peine 7 ou 800 grammes. La glande est rétractée, déformée, globuleuse ; la surface, inégale et mamelonnée ; au microscope on trouve les lésions ordinaires de la cirrhose atrophique, c'est-à-dire hyperplasie du tissu conjonctif formant par sa disposition autour des vaisseaux la cirrhose insulaire, la cirrhose annulaire, la variété monolobulaire, celle multilobulaire.

L'état de la cellule hépatique est variable avec l'époque de l'atteinte de la glande. Au début, la présence insolite des pigments palustres (ocre ou mélanique) a pour effet d'opérer une suractivité. La cellule augmente de dimensions et de nombre. Les atteintes se répétant, les altérations apparaissent et les plus communes sont l'atrophie pigmentaire et la dégénérescence graisseuse. Les noyaux de cellules qui formaient de petits adénomes vont subir

la transformation granuleuse ou granulo-graisseuse qui fera du bloc cellulaire primitif un magma jaunâtre.

Puis peuvent survenir des hémorragies interstitielles qui peuvent transformer l'adénome en un caillot noirâtre, mais jamais assez complètement pour que l'examen histologique ne puisse y distinguer les éléments épithéliaux primitifs. La cirrhose atrophique du foie d'origine palustre ne se distingue, en somme, de la cirrhose atrophique vulgaire que par la présence dans les vaisseaux des éléments pigmentés caractériques du paludisme; encore faut-il faire remarquer que ce caractère n'est pas constant, car il peut se faire que le paludisme guérisse alors que la cirrhose du foie qu'il a provoquée continue à évoluer.

Il est intéressant de passer en revue, maintenant que nous connaissons les opinions des cliniciens français, les idées émises sur ce sujet par les autorités étrangères. Là encore, il semble y avoir deux jugements à opposer. Patrik Manson semble partager l'avis de Le Dantec et Laveran et admettre avec eux que le paludisme aime peu le rein.

Mannaberg, de Vienne, se retranche derrière les descriptions de Kelsch et Kiener et estime au contraire que précocement on peut avoir d'emblée les lésions irrémédiables de néphrite.

L'opinion de nos maîtres algériens en contact direct et journalier avec de nombreux paludéens était également à rapprocher de celles émises plus haut. Brault, d'Alger, semble partager l'avis de Kelsch. Pour lui, « dans le paludisme aigu, les reins renferment du pigment que l'on constate par l'examen histologique. L'accumulation est surtout manifeste au niveau des glomérules malpighiens. On observe, en outre, des lésions de néphrite épithéliale

manifeste. Dans la cachexie palustre, les reins peuvent présenter toutes les lésions de néphrite interstitielle, épithéliale, mixte. Cette dernière forme semble la plus fréquente ».

Crespin, d'Alger, pense que la néphrite paludéenne en temps qu'entité anatomo-pathologique est plutôt rare. Pour lui, suivant l'expression de Le Dantec, « le paludisme ne fait qu'effleurer le rein. L'absence d'albumine, ajoute-t-il, nous sert quelquefois à faire le diagnostic avec la fièvre typhoïde, car sa présence dans les urines est peu fréquente. » Voulant ensuite pousser plus loin le problème, cet auteur admet avec le professeur Teissier « que beaucoup d'albuminuries intermittentes palustres doivent rentrer dans la catégorie des albuminuries résiduales, c'est-à-dire de ces albuminuries qui subsistent encore, malgré la guérison de la néphrite, et peuvent se montrer de nouveau, quand une poussée congestive se manifeste du côté du rein, alors que pendant l'apyrexie, elles ne sont pas décelables ». Il y a aussi des albuminuries sans lésions rénales, écrites par Teissier, qui se montrent dans le paludisme et sont peut-être d'origine hépatogène.

Costa pense que le paludisme touche le rein dans la proportion assez faible d'ailleurs de 15 °/₀.

Nous estimons comme notre Maître, le professeur Crespin, adoptant également l'opinion à peu près générale des médecins coloniaux, que la néphrite est une complication relativement peu fréquente du paludisme. Assurément l'accès paludéen avec sa violente exacerbation thermométrique et avec la masse de déchets organiques que produit l'envahissement de l'économie par l'hématozoaire de la malaria amène un surcroît de travail d'élimination dont le système urinaire fait tous les frais ; mais si antérieurement il n'y a eu aucun signe de sclérose ar-

térielle pouvant déterminer l'éclosion graduelle d'un mal de Bright, si le rein n'a pas été primitivement adultéré, il suffit amplement à sa tâche. Ce qui nous le prouve c'est encore l'examen clinique. Au cours d'une scarlatine, par exemple, si nous suivons journellement les progrès de la maladie, nous pouvons voir s'installer peu à peu tous les signes d'une néphrite pour peu que le malade ait subi les atteintes d'un refroidissement ou fait des écarts d'alimentation permettant l'introduction dans l'organisme des toxines qui se surajoutent à celles produites par le virus scarlatin.

Dans la malaria aiguë en est-il de même ? Nous ne le pensons pas ; nous n'avons jamais vu pendant nos années d'études de cas de paludisme suivis de complications rénales et tous nos paludéens sont sortis de l'hôpital du moins guéris, sinon sans présenter des signes, si petits fussent-ils, de mal de Bright paludéen. Mais l'accès pernicieux, dira-t-on, n'est-il pas dû à une insuffisance d'émonction rénale ? On ne l'admet plus aujourd'hui. Le Dantec attribue la perniciosité à sa localisation de l'hématozoaire dans la circulation capillaire d'une des branches du trépied vital de Bichat (cerveau, cœur, poumons), laquelle localisation peut entraîner la mort rapidement.

Davidson considère comme accès pernicieux ces accès graves qui se développent accidentellement dans le cours des fièvres intermittentes, avec des symptômes se rapportant aux lésions organiques du cerveau et de l'appareil digestif.

Scheube dit que les symptômes pernicieux relèvent en partie de l'intoxication paludéenne, en partie des perturbations mécaniques apportées dans la circulation du sang. Il ajoute qu'il faut aussi faire une part aux

infections mixtes, l'hématozoaire étant propre à rendre l'organisme accessible à d'autres agents pathogènes.

Tout ceci relève du paludisme aigu ; dans le paludisme chronique, chez les cachectiques, on rencontre plus fréquemment des signes de néphrite, mais on peut se demander si le paludisme est seul en cause et s'il a été suffisant pour développer cette affection. Il est bien difficile de le dire. C'est qu'en effet, comme pour les hépatites, des causes multiples interviennent simultanément sans qu'on puisse déterminer la part exacte qui revient à chacune d'elles.

Que devons-nous penser, en matière de conclusion, de tout ce qui précède ? C'est que le paludisme aime peu le rein, mais lèse le foie d'une manière précoce.

CHAPITRE II

Le bleu de méthylène comme moyen d'étu dans le paludisme

Il s'agissait donc pour nous de trouver un capable de déceler beaucoup plus aisément qu'à des moyens de laboratoire usuels le fonctionnem rein et du foie chez nos sujets paludéens. Nous a pu à la rigueur, comme cela se fait chez les diabé recueillir journellement avec soin la quantité tot urines, opérer sur cette masse des analyses minu pour établir en fin de compte un tableau compara diverses modifications apportées dans l'éliminati principes de l'urine. Nous aurions pu, par exemp quelles étaient les variations subies par l'urée, les phosphates, les urates, le sucre et l'albumine ces substances existaient, en déduire les coefficien naires et conclure de l'examen des tableaux jou que le foie est lésé dans telle ou telle de ses fonct que le rein est insuffisant à sa tâche. Nous préféré suivre une autre voie. La lecture des tra

ard et Castaigne, de Chauffard, de Chauffard et Cas-
ne, de Chauffard et Cavasse nous avait montré que
pouvait trouver dans le bleu de méthylène un agent de
ration assez sensible pour permettre une étude assez
e. Ces auteurs, en effet, par la simple inspection de
ne contenue dans des verres d'égale épaisseur autant
possible, avaient tiré tant de déductions cliniques
nous nous sommes décidé pour son emploi. De
le bleu de méthylène est inoffensif à petites doses
ce fait il a même été employé en thérapeutique ;
imine en fortes proportions par les reins et, grâce
ouleur bleue ou verte, il est impossible de le con-
re avec les colorations accidentelles qui peuvent
er de l'ingestion de certains médicaments ou ali-
s. Comme l'indique Achard, pour ne pas le confon-
vec les autres couleurs bleues d'aniline, nous l'avons
is à l'examen spectroscopique qui, en solution diluée,
a permis de constater une bande d'absorption très
ce entre les raies B et C du spectre. Injecté dans
nisme, le bleu de méthylène se modifie. Il subit
éduction plus ou moins forte qui le transforme en
substance incolore : c'est le leuco-dérivé du bleu
hard appelle « chromogène » parce que par oxyda-
l est susceptible d'engendrer de nouveau une cou-
bleue. C'est à l'état de chromogène incolore qu'il
e dans le sang. De là il passe dans la bile et l'urine
ns ces liquides il se retrouve à l'état de bleu en na-
Par la bile le bleu arrive dans l'intestin où il est
bé par la muqueuse, de sorte que finalement il
au rein. C'est donc l'urine en définitive qui repré-
la grande voie d'élimination de cette substance.
s sont les principales transformations subies par
matière colorante. En quoi consiste l'épreuve du

bleu ? Il s'agit d'introduire dans l'organisme 5 centigrammes de cette substance et d'observer son élimination dans l'urine. L'introduction du bleu se fait par la peau, au moyen d'injections hypodermiques d'une solution au $^1/_{20}$ stérilisée à 110° ou au $^1/_{40}$ qui a l'avantage d'être exempte de précipité.

Au moment où se fait l'injection, le malade doit vider complètement sa vessie. Puis on recueille l'urine à des intervalles fractionnés. On recueille d'abord l'urine 1 heure après l'injection, puis d'heure en heure ou de 2 heures en 2 heures. Chaque échantillon d'urine, recueilli dans un verre séparé est soumis à l'examen. Un simple coup d'œil suffit pour y reconnaître la présence du bleu en nature, le chromogène y est décelé par ébullition après addition d'acide acétique. Il arrive parfois que certains échantillons ne renferment que des traces invisibles de matière colorante; pour les mettre en évidence on peut agiter l'urine dans un tube avec quelques gouttes de chloroforme ou de nitrobenzine, qui entraînent la matière colorante. On voit alors se déposer au fond du tube le chloroforme teinté en bleu ou la nitrobenzine en vert.

Le sujet est maintenu couché pendant toute la durée de l'expérience, les recherches de Linossier et Lemoine ayant récemment prouvé que la position du sujet exerce une influence assez marquée sur l'élimination du bleu qui est plus intense dans l'attitude couchée que dans la station debout. De plus, c'est à jeun qu'il importe d'injecter le bleu afin d'éviter l'action retardante de la réplétion gastrique.

Ces remarques étant posées, Achard et Castaigne étudient :

a) Le début de l'élimination.
b) La fin de l'élimination.
c) Le rythme de l'élimination.
d) Le taux de l'élimination.

a) Début. — A l'état normal les urines recueillies au bout de la première demi-heure renferment du bleu. Achard a dit notamment que l'on peut trouver des retards atteignant jusqu'à 3 heures. C'est ce qui se produit notamment dans la néphrite interstitielle avec sclérose très avancée.

b) La *durée* de l'élimination se termine également au bout d'un temps encore plus variable. Chez les sujets sains la durée totale de l'élimination est comprise entre 35 et 60 heures. Mais, à l'état morbide, elle peut être abrégée ou prolongée.

L'élimination abrégée se voit dans certaines néphrites aiguës ou subaiguës et dans des cas d'albuminurie passagère, au cours des maladies infectieuses. Elle coïncide le plus souvent avec un excès d'élimination, c'est-à-dire que le passage du bleu dans l'urine a lieu à la fois plus vite et en plus grande quantité qu'à l'état normal : c'est une élimination massive.

Dans des cas plus rares, on peut voir, au cours des néphrites chroniques, l'élimination abrégée coexister avec une faible quantité éliminée. Il est probable que le bleu est alors retenu par le fait d'une imperméabilité rénale très prononcée et c'est seulement, sans doute, quand la teneur du sang en matière colorante atteint son maximum que celle-ci parvient à pénétrer les parois perméables du rein.

Beaucoup plus souvent, dans l'état de maladie, on

observe une élimination prolongée. C'est que par suite des altérations des reins, ces organes retiennent plus longtemps le bleu dans leur parenchyme.

C'est principalement au cours de la néphrite interstitielle que se constate la prolongation du bleu dans l'urine. On peut dans cette affection retrouver des traces de matières colorantes pendant 6, 10, 15 jours parfois et même davantage.

Achard était allé plus loin dans la distinction des types d'élimination prolongée. Il est clair que si l'élimination se fait dans les délais réguliers, puis se prolonge à l'état de traces indosables pendant plusieurs jours, la dépuration peut être tenue pour suffisante. Mais si l'élimination du bleu se fait mal les premiers jours, puis se poursuit à des doses encore assez appréciables pendant longtemps, la dépuration urinaire est au contraire insuffisante, surtout si le taux final du bleu éliminé est notablement inférieur à ce qu'il est chez un sujet sain. Or, entre ces deux types extrêmes, se placent des types intermédiaires. Par exemple, l'élimination se prolonge pendant plusieurs jours à des doses moindres qu'à l'état normal, mais le taux final ne diffère pas du taux physiologique, de sorte que l'organisme élimine autant de bleu qu'un sujet sain, mais y met plus de temps.

c) Dosage. — Achard alors se servait de cette donnée clinique pour démontrer l'utilité qu'il y avait à doser le bleu de méthylène. Reversant dans un même bocal tous les échantillons d'urines qu'il avait recueillis d'heure en heure, il prenait une quantité donnée du liquide total, la diluait dans un volume déterminé d'eau distillée pour avoir une teinte bleu pâle ou vert pâle. Prenant à part une quantité égale d'eau distillée, il y versait, à l'aide

d'une burette graduée, une quantité dosée de bleu de méthylène en solution et savait ainsi, en comparant les vases en expérience, la quantité de bleu qui avait passé dans l'urine.

Nous n'avons pas cru devoir rechercher le taux de l'élimination du bleu malgré l'importance qu'Achard attribue à ce facteur. Nous avons voulu employer un procédé exclusivement clinique; or il y a deux méthodes pour rechercher cet élément. C'est d'une part la pesée qui ne peut se faire que dans un laboratoire outillé spécialement. Il y a d'autre part le procédé colorimétrique qui, décrit plus haut, nous a paru tout à fait infidèle et auquel nous avons renoncé après plusieurs tentatives.

d) Enfin le *rythme* de l'élimination peut donner lieu à des constatations intéressantes. Achard et Castaigne ont trouvé qu'à l'état normal, l'urine recueillie à des intervalles de temps égaux présente des nuances régulièrement croissantes, puis décroissantes, avec maximum vers la troisième ou la quatrième heure. C'est ce que Chauffard appelle *l'élimination continue cyclique*. Mais il peut arriver que les teintes successives passent par des alternatives de diminution et de renforcement : c'est *l'élimination continue polycyclique*.

Enfin l'élimination peut s'interrompre complètement, puis reprendre : c'est *l'élimination intermittente*. Or, dit Achard, d'après les remarquables travaux de Chauffard et de ses élèves que nous avons nommés, ces anomalies sont en *rapport avec un état défectueux du foie et il y aurait dans cette intermittence de l'élimination (glaucurie intermittente) un bon signe d'insuffisance hépatique, le trouble fonctionnel du foie provoquant une insuffisance rénale transitoire et intermittente*.

C'était donc une orientation nouvelle donnée à cette

expérience du bleu de méthylène. Elle avait son importance, car, pratiquée sur des individus tarés du foie sans lésions des reins, pris dans le service de Chauffard à Cochin, elle semblait un peu faire reculer les conclusions d'Achard et Castaigne, ou plutôt elle venait éclairer d'un jour tout nouveau cette partie de la pathologie générale qui a trait aux rapports intimes associant entre elles les fonctions du foie et celles du rein.

L'action commune de ces organes est, en effet, une action de défense de l'économie. Le foie détruisant les poisons d'origine digestive, le rein les éliminant, et c'est ici ou jamais le moment de rappeler l'aphorisme : « Le foie doit être toujours fermé, le rein au contraire toujours ouvert. Si le fonctionnement normal des deux organes s'unit pour conserver l'individu en état physiologique, un état pathologique du foie sera d'autant plus grave qu'il s'accompagnera d'un état pathologique du rein. » Sain, le rein pourra jusqu'à un certain point suppléer à l'insuffisance hépatique ; malade au contraire son insuffisance s'ajoute à celle du foie et le pronostic devient d'autant plus grave. De là l'utilité de la recherche de la perméabilité rénale, et Chauffard, sur ces idées, injecte du bleu de méthylène aux hépatiques de son service et note les modifications qu'il remarque dans la façon dont la substance colorante s'élimine de l'organisme.

Ce fut là de sa part l'origine de différentes publications que nous ne pouvons passer sous silence :

Dans la *Presse médicale*, 8 janvier 1898, Chauffard expose les conclusions de ses expériences sur des malades atteints d'ictère infectieux. Deux d'entre eux présentaient une perméabilité rénale assez conservée puisqu'ils arrivaient à éliminer 1.200 à 1.300 grammes d'urines par jour alors qu'un troisième malade était presque anurique

et laissait présumer une issue fatale à bref délai. Se basant sur les expériences de Achard, Chauffard injecte 5 centigr. de bleu à chacun d'eux et aboutit aux conclusions suivantes :

1° Chez les 2 premiers malades le bleu passe dans les urines mais d'une façon paroxystique et intermittente.

2° Chez le 3e, ictérique grave, le bleu ne passe pas du tout.

Dans un second travail paru également dans la *Presse Médicale* du 12 mars 1898, Chauffard et Cavasse sont plus riches d'observations, leurs investigations ayant porté sur un nombre beaucoup plus considérable de malades, tarés du foie ; on trouve en effet, en étudiant leurs XI observations, que 6 d'entre elles concernent des ictères graves ou bénins, deux des cirrhoses et 3 des lithiases biliaires. Et ils concluent de leurs recherches que l'on peut suivre toute la série des types d'élimination décroissante depuis l'élimination continue jusqu'à l'élimination négative que l'on remarqua surtout au cours de la lithiase s'accompagnant d'ictère.

Le 22 avril 1898, à la Société médicale des hôpitaux, Chauffard et Castaigne attirent l'attention de leur collègue sur la valeur séméiologique de l'épreuve par le bleu de méthylène chez les hépatiques. Ils se déclarent tout d'abord avoir été surpris, en étudiant la perméabilité rénale au bleu chez les hépatiques, par un mode tout particulier suivant lequel semblait s'effectuer le passage du bleu dans l'urine ; au lieu d'une élimination continue, régulièrement croissante, nous trouvions dans l'urine des alternances de liquide bleu ou jaune, des retours d'éliminations succédant à des arrêts temporaires de cette même élimination.

Mais, désireux de reprendre à la base, pour ainsi dire,

les faits relatifs à l'élimination du bleu chez des sujets sains ou chez des sujets atteints de lésion rénale, ils ont soumis à l'épreuve six sujets sains, sans tare pathologique préalable. L'élimination s'est faite suivant le type normal indiqué par Huchard et Castaigne :

Début de l'élimination vers la première demi-heure.

Maximum de la coloration de la 5e à la 12e heure.

Décoloration graduelle terminée de 48 à 72 heures.

Un deuxième groupe de malades comprend 6 sujets brightiques ; Conclusion : retard dans le début et prolongation de l'élimination bien au delà des limites normales.

Le troisième groupe d'observés comprend 10 faits dans lesquels une lésion hépatique manifeste existait, soit par les symptômes cliniques, soit d'après les résultats ultérieurs de l'autopsie. Dans les dix observations on note : de 1 à 3 intermittences vers la 4e-6e heure, vers la 9e ou 10e heure, vers la 21e-25e heure.

Que penser de tout ceci ? Il nous faut donc conclure que tout le monde admet que l'albuminurie ne nous renseigne pas exactement sur l'étendue des lésions du rein parce que, suivant Talamon, elle ne nous révèle que l'état d'une partie du rein lésé, la partie qu'on pourrait appeler la zone mobile des lésions, parce que la zone fixe, la zone des régions mortes et cicatrisées, échappe par sa destruction même à ce moyen d'appréciation. Eh bien ! l'épreuve du bleu par contre ne nous dit pas seulement la lésion rénale. Les observations de Chauffard montrent que tirer de l'épreuve par le bleu une interprétation purement anatomique, c'est en restreindre la portée. Comme ajoute Chauffard, l'épreuve du bleu est une épreuve physiologique, une épreuve de perméabilité rénale si l'on veut, mais de sécrétion rénale. Or le rein n'est pas tout dans la sécrétion rénale : un acte physiolo-

gique aussi complexe est uni par des liens de solidarité aux fonctions des autres grands organes de l'économie : il y a là des dépendances réciproques et, en fait, les observations de Chauffard montrent la sécrétion rénale comme associée aux lésions hépatiques, non seulement dans sa *quantité* et sa *qualité*, mais encore dans sa forme et dans son rythme.

La conduite que nous avons tenue au cours de nos propres expériences a été de tous points conforme à celle observée et indiquée par Achard, Chauffard et Castaigne. Tous nos paludéens pris dans différents services de l'hôpital civil de Mustapha ont été soumis aux mêmes règles de façon à pouvoir tirer nos conclusions de cas semblablement observés. Le bleu de méthylène a toujours été préparé de la même façon et employé au même taux. Nous nous sommes servi d'une solution à 5 °/₀ stérilisée.

Nos injections ont toutes été pratiquées dans les muscles fessiers en dedans du grand trochanter et les urines ont été recueillies dès le moment de l'injection. Puis d'heure en heure dans des verres d'épaisseur et de couleur égales autant que possible pour ne pas avoir de cause d'erreur.

Les piqûres de bleu ont toutes été faites vers les 10 heures du matin, c'est-à-dire au moment où le malade à jeun ne pouvait, par l'intermédiaire de la digestion, influer en quoi que ce fût sur l'élimination du bleu. Cependant, dans le cas où il nous a fallu opérer sur des malades en plein accès, les injections ont été faites au moment même des accès.

Enfin tous nos malades ont été maintenus au repos, dans la station couchée, leur régime nutritif a été celui des convalescents pour ceux où les injections ont été

pratiques en dehors des accès ; le lait seul a été la nourriture de ceux dont on étudiait la perméabilité rénale en plein accès.

Mais nous avons voulu reprendre les recherches de Chauffard et de Castaigne pour nous mettre à l'abri des reproches. Il nous a fallu tout d'abord contrôler ce qui cependant était déjà admis, à savoir le rythme d'élimination chez l'individu sain non taré, surtout non porteur de lésion hépatique, et surtout non infecté par le paludisme à des intervalles de temps plus ou moins rapprochés. Nous avons expérimenté sur quelques malades.

Observation I

Charles X..., 35 ans, infirmier de salle, hôpital civil de Mustapha, ancien soldat à la légion étrangère. Aucun antécédent paludéen. Pas d'habitudes éthyliques. Pas de syphilis. Aucun signe de brightisme. Urines normales.

Injection de 5 cgr. de bleu de méthylène à 10 heures du matin. La 1re émission datant d'une demi-heure après l'injection renferme déjà du bleu de méthylène. Urines recueillies d'heure en heure.

Maximum de la coloration de la 4e à la 12e heure.

Puis décoloration graduelle et terminaison de l'élimination à la 49e heure.

Elimination continue cyclique.

Observation II

Xavier H..., 29 ans, salle Trousseau, convalescent de amygdalite aiguë.

Aucun antécédent personnel qui puisse donner quelque indication possible sur une tare du foie.

Pas d'habitudes d'intempérance. Pas de syphilis. Jamais d'ictère.

Injection de bleu 0,05 cent. de méthylène à 10 heures du matin. Pendant la journée repos au lit.

La 1re émission d'urine 1 heure après contient du bleu de méthylène.

Maximum de coloration vers la 12e heure. Puis coloration graduelle avec terminaison de l'élimination vers la 52e heure.

Elimination cyclique continue. Pas d'intermittences.

Observation III

H. A.:. 18 ans, convalescent de hernie inguinale, n'a aucun antécédent hépatique. Il n'a jamais été malade et se dispose à retravailler.

Urines normales. Pas de syphilis.

Injection de 0,05 de bleu. Première émission de bleu dans la demi-heure qui suit l'injection. Urine recueillie toutes les heures. Maximum de la coloration vers la 10e heure.

Terminaison de l'élimination, après décoloration graduelle, vers la 60e heure.

Elimination normale.

Observation IV

J. K..., 30 ans, ouvrier tapissier, est en traitement salle Broussais pour plaie variqueuse, face antéro-interne de la jambe droite.

Pas d'antécédent hépatique. Pas de paludisme. Jamais d'éthylisme.

Injection de 0,05 de bleu à 10 heures matin : La première émission, 1 heure après, renferme du bleu.

Maximum de la coloration de la 4e à la 16e heure.

Décoloration graduelle terminée vers la 64e heure.

Elimination continue.

Observation V

H. M..., 27 ans, cultivateur, demeurant banlieue d'Alger, vient à l'hôpital pour névralgies intercostales.

N'a jamais été malade. Pas d'éthylisme. Pas de spécificité. Urines normales.

Injection de bleu à 10 heures.

Maximum de coloration entre la 9e et la 10e heure.

Décoloration graduelle terminée vers la 38e heure.

Elimination cyclique continue.

Ce n'est pas tout. Nous avons voulu, à l'exemple de Chauffard, reproduire en quelque sorte les expériences qu'il avait effectuées dans son travail « Valeur séméiologique de l'épreuve par le bleu de méthylène chez les hépatiques ». Précisément à l'époque où nous faisions nos injections de bleu de méthylène sur nos paludéens, sévissait une épidémie d'ictère chez des égoutiers ou plus exactement sur un groupe d'individus ayant travaillé au voisinage d'un égout. Deux de ces malades étaient en traitement salle Pasteur, un troisième, salle Trousseau. Nous les avons soumis tous trois à l'épreuve de la perméabilité rénale et le résultat de nos observations a été le suivant :

Observation I

Bl... Pierre, 30 ans, journalier à l'arrière-port de l'Agha, a travaillé durant ce dernier mois de janvier 1909 dans le voisinage d'un égout collecteur. Il a été pris il y a 8 jours de céphalée, de frissons, de fièvre, d'anorexie et même a eu deux légères épistaxis. Il se décide, voyant que sa peau et ses urines se sont mises à jaunir, à entrer à l'hôpital de Mustapha et est évacué sur le service de la salle Pasteur.

Urines : 1000 gram. environ jaune acajou. Téguments fortement colorés. Selles décolorées.

Foie gros très douloureux.

Quelques hémorragies nasales. Pouls ralenti.

On porte le diagnostic d'ictère grave et nous procédons à une injection de bleu de méthylène.

Une heure après, première émission d'urine contenant du bleu. Puis par la suite deux intermittences produites à la 10e heure et à la 15e heure.

Durée de l'élimination : 40 heures.

Urobiline dans l'urine datant de la veille.

Observation II

Pia... Jo..., de nationalité italienne, entre fin janvier salle Pasteur, pour ictère grave. Il est maçon et a travaillé tous ces jours derniers à la réfection d'une canalisation d'égout. Quinze jours après le début de son travail, il a été pris des symptômes dont son médecin traitant faisait remonter l'origine à une infection gastro-intestinale : Céphalée, langue saburrale, anorexie, constipation, douleurs abdominales.

Il y a deux jours, le matin au réveil, Pia... a constaté que ses urines tachaient sa chemise en jaune foncé et que sa peau avait pris une teinte safran qui est allée en s'accentuant. Il entre à l'hôpital, salle Pasteur, parce qu'il n'a pas constaté d'amélioration dans son état.

Examen. — Ictère très intense avec décoloration des fèces. Gros foie.

Rate perceptible.

Cœur : Pas de souffle. Pouls égal, régulier mais ralenti, battant dans les environs de 60.

Taux des urines : 600 grammes à peine par jour.

Traitement institué : Régime lacté, lavements froids, calomel en cachets, 0,60 par jour.

On voit alors, sous l'influence du traitement et du repos,

la teinte safran rétrocéder et le taux des urines remonter à 1200-1500 grammes.

Le 10 février, on injecte 5 centigrammes de bleu et l'on note : 2 intermittences fort nettes à la 6e heure et à la 15e heure, avec, comme durée d'élimination totale : 38 heures environ.

L'examen des urines avait donné : Pas de sucre. Pas d'albumine. Urobiline sous forme d'une fluorescence nette obtenue par le chlorure de zinc ammoniacal.

Observation III

D... A... 29 ans, égoutier, entre salle Trousseau au mois de janvier 1909 pour ictère. Son histoire est assez semblable à celle des deux malades précédents. Il travaillait au curage du même égout que le sujet de l'observation précédente et fut pris vers la même époque de symptômes semblables. L'ictère est apparu peu après le début des accidents et le malade s'est décidé à venir à l'hôpital.

L'examen montre :

Teinte ictérique accusée. Urines fortement colorées.

Gros foie douloureux : 18 cm. de matité verticale.

Les autres organes sont sains.

L'urine examinée ne contient ni sucre ni albumine, mais on trouve assez aisément de l'urobiline.

Injection de bleu de méthylène :

Le bleu passe dès la 1re heure et cesse au bout de la 56e heure après avoir présenté deux intermittences à la 8e et à la 16e heure.

Nous obtenions donc chez ces trois ictériques les mêmes

résultats que Chauffard. Dans les trois cas en effet, l'élimination au lieu d'être du type continu cyclique affectait le type intermittent. Nous pouvions dès lors entreprendre nos études sur les paludéens et en tirer en toute garantie les conclusions que nous donnerait l'observation de leur courbe d'élimination.

Observations faites sur des malades en plein accès palustre

Observation I

M^me^ Gon.... née Vi..., âgée de 25 ans, ménagère, vient nous trouver à l'hôpital civil de Mustapha, salle Bouillaud, le 3 novembre 1908 pour accès paludéens contractés au Fondouk.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Mariée depuis bientôt 9 ans, elle a toujours été bien réglée sauf depuis l'apparition des accès palustres qui ont occasionné des métrorragies assez abondantes.

Elle a eu une péritonite bacillaire maintenant guérie, et présente actuellement quelques phénomènes d'hyperchlorhydrie. (Brûlures gastriques, régurgitations acides, grands vomissements alimentaires à caractères nocturnes amenant une sédation marquée. Jamais d'hématémèse ou de melœna.

Pertes jaunes fréquentes et douleur à la miction.

La maladie actuelle remonterait à 3 mois. Elle fut prise à cette époque (septembre-octobre) d'accès paludéens

typiques et prit de la quinine. Malgré cela, depuis 15 jours surtout, les accès reparaissent tous les 2 ou 3 jours. De plus, le teint se cachectise et le dernier des accès remonte à environ dix jours.

L'examen montre :

Grosse rate.

Foie d'apparence normale.

Teinte subictérique des conjonctives.

Pas de points phréniques décrits par Crespin.

Le cœur bat à 100, on a très aisément les souffles de la base du cou, même le souffle oculaire.

Les poumons sont sains.

Urines : Ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni indican. Hématozoaires du type tierce dans le sang.

Le 6 novembre, la malade est prise vers 9 heures du matin de violents frissons.

On injecte immédiatement 5 centigrammes de bleu de méthylène.

Pendant les trois premières heures, *rien* ne passe dans les urines qui conservent leur couleur ambrée normale. Puis à la 4e heure, apparition du bleu.

1 intermittence à la 9e heure.

1 seconde intermittence vers la 12e heure.

Puis brusquement, dans le 14e verre, on ne trouve trace ni du bleu ni de son chromogène.

Elimination intermittente écourtée (14 à 15 heures).

Observation II

M. R... âgée de 40 ans, nous est amenée de Maison Carrée, région très impaludée, voisine d'Alger, parce que la veille elle a été prise d'un violent accès palustre avec

vomissements, cyanose, refroidissement des extrémités, délire suivi d'abattements, si bien que l'on doit se passer d'interrogatoire et se contenter, étant donné le lieu d'origine, de faire un examen de sang. Formes tierces endoglobulaires et, çà et là, dans le champ du microscope, on aperçoit des corps en croissant. Il s'agit donc d'une forme dite *tierce maligne*.

On décide quand même, eu égard au peu de toxicité du bleu, d'injecter 5 centigrammes de cette substance, et comme la malade ne peut uriner seule on est obligé de la sonder d'heure en heure.

La première émission date d'une heure après l'injection. Pas de bleu.

La deuxième, puis la troisième émission n'en renferment pas non plus. La 4e laisse apercevoir dans l'urine une légère teinte bleue.

Puis on note une intermittence à la 6e heure, une seconde intermittence à la 18e heure et le bleu cesse brusquement à la 20e heure.

L'examen des urines avant l'injection de bleu n'avait montré ni sucre ni albumine, ni indican, une légère fluorescence verte indiquant la présence d'urobiline.

L'élimination a donc duré 16 heures.

Observation III

Jean X..., 35 ans, cultivateur, habite l'Alma et entre salle Trousseau, au mois de novembre 1908, pour paludisme.

Il ne présente rien de particulier dans ses antécédents

héréditaires, mais personnellement il possède un passé médical assez chargé.

Depuis quelques années, en effet, travaillant en plaine, il paie son tribut au paludisme et de septembre à janvier est souvent pris par la fièvre.

Les derniers accès remontent à 7 ou 8 jours avant l'entrée du malade dans notre salle. Ils sont typiques (frisson, chaleur, sueur).

L'examen du sang donne un résultat positif : les lames colorées fourmillent de croissants qui nous permettent d'affirmer la tierce maligne.

Quelques petites formes endoglobulaires se rencontrent çà et là dans le champ du microscope

Urines : Pas d'urobiline ou d'indican. Pas d'albumine.

Le 15 novembre 1908 au matin, le malade est pris d'un violent accès. L'injection de bleu est pratiquée aussitôt et l'on recueille les urines d'heure en heure.

Le premier verre ne renferme pas de bleu.

Le 2e verre, recueilli deux heures après l'injection, n'en renferme pas non plus.

Ce n'est qu'au 5e verre que le bleu fait son apparition.

Puis l'élimination se poursuit et laisse noter :

1° Une intermittence à la 12e heure ;

2° Une 2e intermittence à la 14e heure ;

3° Une 3e intermittence à la 23e heure.

Puis disparition totale du bleu.

L'élimination complète a donc duré 18 heures.

Observation IV

Il s'agit ici d'un sujet marocain, provenant de la région de Tanger, qui vient faire, en Algérie, la moisson annuelle pour repartir dans son pays. Malheureusement, cette année á été mauvaise pour notre travailleur qui a été pris dans le mois de septembre 1908 d'accès palustres qui l'ont profondément abattu.

Les antécédents recueillis tant personnels qu'héréditaires sont nuls. Mais comme d'après l'interrogatoire on arrive à faire déclarer que les accès reviennent tous les 4 jours, on en conclut qu'on est en présence d'une fièvre quarte, frappante dans sa régularité, puisque, depuis la 1re atteinte, aucun des accès n'a manqué d'apparaître à l'heure attendue.

Le 1er décembre, le malade se décide à entrer à l'hôpital; l'accès précédent datant de la veille, c'est le 3 décembre que l'accès suivant apparaîtra. Il ne fait pas défaut et l'on en profite pour injecter en plein frisson 5 centigrammes de bleu de méthylène dans la fesse.

Les urines sont recueillies comme précédent.

1er verre : pas de bleu.
2e — —
3e — —
4e — le bleu apparaît faiblement.

Puis l'élimination continue et l'on note :

1° Intermittence à la 7e heure.
2° — à la 10e heure.
3° — à la 25e heure.

L'élimination se poursuit presqu'à la 30e heure, puis cesse. Elle a duré 25 heures environ.

L'examen des urines avait donné : ni sucre, ni albumine, ni indican, pas même de trace de fluorescence verte permettant d'affirmer la présence de l'urobiline.

Observation V

Elle concerne le même malade. Mais, cette fois, nous ne trouvons pas là au moment du stade frisson et n'arrivons près du sujet qu'en période de sueurs au moment où il est couvert de transpiration et où le thermomètre ne donne qu'une température axillaire de 38°.

Le bleu apparaît dès la 2e heure et les intermittences sont moins marquées puisqu'on n'en note que 2 à la 10e et à la 16e heure. Élimination complète en 32 heures, dans les deux cas donc, élimination retardée, mais écourtée.

Quelques heures après l'injection le malade fut pris de douleurs épigastriques et de nausées qui disparurent avec la fin de l'accès.

Observations faites sur des malades qui viennent d'avoir des accès paludéens.

Nous devons faire remarquer ici que, malgré notre diligence, il y a des cas où nous n'avons pu arriver à temps auprès de nos sujets. Ceux-ci en effet, comme il

arrive très fréquemment en période autumno-hivernale, font des accès très longuement espacés que rien ne laisse prévoir. Ils se promènent sans ressentir les prodromes avant-coureurs des accès palustres (bâillements, tiraillements, éructations, céphalées, brisure des membres), puis en 1/4 d'heure se voient envahis par les frissons et se couchent. De plus, très souvent également ils font leur accès dans la nuit et n'en rendent compte au personnel médical que le lendemain matin à la visite.

Malgré cela nous n'avons jamais laissé écouler plus de 24 à 48 heures après la fin des accès. Nous avons pratiqué nos injections le plus rapidement que nous avons pu, quelquefois avant même qu'on ait institué le traitement quinique.

Observation I

Elle a trait à la malade (observation I) dont nous avons déjà étudié la perméabilité rénale au cours de l'accès.

Nous la trouvons un matin à la visite couverte de sueur :

Température	39°
Pouls	136
Tension artérielle (Potain)	16

Ces trois signes coordonnés permettent d'affirmer que l'accès ne date pas de longtemps. La pression, comme cela a été indiqué, est à peine redescendue. Car, chez notre malade, elle atteint, en dehors des accès, 11-12 au sphygmomanomètre de Potain.

On injecte 5 centigrammes de bleu et l'on recueille les urines comme précédemment :

La 1re émission (1 h. après) ne renferme rien d'anormal.

La 2e émission (2 h. après) contient du bleu.

Puis l'élimination présente :

1 intermittence à la 4e heure.

1 intermittence à la 8e heure.

Le bleu se poursuit assez régulièrement et dure encore pendant 40 heures.

Observation II

Relative encore à la même malade.

L'accès, de même que précédemment, a été fait dans la nuit et nous trouvons le matin :

Température..... 38°

Pouls..... 120

Tension artérielle. 17,5 au sphygmomanomètre Potain

L'injection est faite à midi. Le bleu n'apparaît que vers une heure du soir et l'élimination donne :

1 intermittence marquée à 4 heures du matin (16e heure).

L'élimination a duré 30 heures.

Observation III

Sau... Alexis, 49 ans, cuisinier, entre salle Trousseau, le 4 novembre 1908 avec le diagnostic de paludisme.

Antécédents héréditaires. — Père mort de paludisme.

Mère morte subitement.

Les frères ou sœurs sont tous plus ou moins impaludés.

Antécédents personnels. — Il a eu la rougeole à 10 ans. Il avait également eu les fièvres paludéennes il y a 5 ans à Collo et cela pendant 1 mois. Depuis il ne s'en était jamais ressenti, lorsque, il y a 10 mois, en octobre, travaillant sur la route, il fut repris par de nouveaux accès typiques. Pendant 1 mois ces accès sont quotidiens, puis s'espacent et ne reprennent le malade que 8 jours avant son entrée à Trousseau.

A l'examen : Homme profondément anémié, avec décoloration des muqueuses et teinte subictérique des téguments.

Foie normal à la percussion.

Rate très grosse.

Gros râles de bronchite disséminés dans les deux poumons.

Pas de points phréniques.

Le 8 novembre 1908 : accès dans la nuit.

Le 9 novembre 1909 : on pratique l'injection de bleu à 10 heures du matin.

1re émission à 11 heures : elle renferme un peu de bleu. Puis les urines recueillies d'heure en heure donnent :

1re intermittence vers la 9e heure.

2e intermittence à la 18e heure.

Donc élimination intermittente terminée vers la 40e heure.

L'examen préalable des urines avait donné : ni sucre, ni albumine. Pas d'urobiline. Pas d'indican.

L'examen des plaques sanguines colorées au Giemsa avait décélé des formes endoglobulaires assez nombreuses mais pas de croissants.

Observation IV

Ma... Jos..., 36 ans, jardinier à Hussein-Dey, entre salle Trousseau, le 13 novembre 1908, avec le diagnostic de paludisme.

Il est ancien soldat de la légion étrangère et, comme tel, il a contracté pendant ses différents séjours aux colonies (Tonkin, Madagascar) les fièvres paludéennes. Elles furent, il y a 5 ans, si fortes qu'elles obligèrent les médecins militaires à décider son rapatriement en France.

L'atteinte actuelle remonte à 1 semaine environ. Coup sur coup, le malade a présenté 3 accès typiques et se décide à venir nous trouver.

A son entrée :

Anémie peu avancée, 3.000.000 de globules rouges environ et 5.500 globules blancs.

Grosse rate.

Gros foie.

Points phréniques à droite et à gauche.

L'examen des urines ne révèle :

Ni sucre, ni albumine, ni indican, mais urobiline.

L'examen du sang au point de vue de la recherche des hématozoaires donne :

Petites formes jeunes endoglobulaires très nombreuses. Le diagnostic n'est pas douteux : paludisme en évolution.

Le 15 novembre, accès dans la nuit ; le 16, à 10 heures, injection de bleu 5 centigr. et l'on recueille les urines d'heure en heure :

Apparition du bleu dès la 1re heure, puis
1 intermittence à la 6e heure
1 — à la 16e heure.
Achèvement de l'élimination en 30 heures.

Observation V

A... bel H..., 50 ans, porteur d'eau, né à Biskra, entre salle Pasteur, le 9 janvier 1909, avec le diagnostic de paludisme et arthralgies.

Il est malade depuis 5 mois environ et se trouvait à Koléa, près Alger, au moment où éclatèrent les premiers symptômes de paludisme. Les accès de fièvre commençaient par des frissons à 2 heures de l'après-midi et duraient jusque vers 3 ou 4 heures du matin, heure à laquelle apparaissaient des sueurs abondantes. Les accès revenaient pendant 3 jours de suite et laissaient le malade 2 jours pour revêtir le même rythme. Il y a quelques jours sont apparues des douleurs dans les principales articulations des 4 membres, principalement aux genoux, hanche est articulations tibio-tarsiennes. Ces arthralgies sont plus accusées en période d'accès que dans l'intervalle de ceux-ci.

Le 14 janvier, on trouve :

Rate grosse avec points phréniques positifs.

Foie : débordant un peu les fausses côtes.

Poumons et cœur : normaux.

Articulations douloureuses sans signes physiques très nets.

Le 15 janvier, accès dans la nuit. Le lendemain matin, injection de bleu de méthylène à 10 heures du matin.

2 heures après le bleu apparaît.

A la 4e heure, 1re décharge de bleu.

A la 8e heure, 2e — —

Puis le bleu diminue progressivement jusqu'au lendemain matin, midi, où l'on ne trouve plus de trace de matière colorante ; durée d'élimination : 25 heures.

L'examen du sang avait été positif an point de vue hématozoaire (petites formes) et l'examen des urines permettait d'affirmer qu'il n'y avait ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni indican.

Observation VI

Moh... bel Houdj..., lit 32, salle Pasteur, Kabyle, a contracté le paludisme dans le département de Constantine et revient nous trouver pour des accès qui l'auraient repris depuis un mois environ. Ces accès revêtent le type tierce et sont classiques, c'est-à-dire que les trois stades de frisson, de chaleur, de sueur sont au complet. Mais, dans ces derniers temps, la régularité dans leur apparition a disparu et nous en sommes réduit à attendre la plus prochaine atteinte. Pendant ce temps on examine les urines et le sang.

Urines : Présence d'urobiline.

Sang : La coloration au Giemsa laisse voir de petites formes endoglobulaires nombreuses.

Le reste de l'examen du malade donnait :

Foie gros et douloureux.

Rate grosse.

Ganglions de petit volume généralisés.

Cœur : gros, avec bruits sourds.

Poumons : râles de bronchite disséminés.

Œdème léger des membres inférieurs.

Injection de bleu le 31 janvier 1909, après un accès datant de l'avant-veille :

1re élimination de matière colorante 2 heures après.

A la 8e heure : 1re intermittence.

A la 14e heure : 2e intermittence.

Puis élimination décroissante avec durée totale de 22 heures.

Observation VII

Mme Je... V..., 35 ans, vient de la Réghaïa, parce que depuis un mois elle présente des accès quotidiens. C'est la deuxième fois qu'elle est atteinte de paludisme, la première attaque remontant à 2 ans, alors que la malade habitait l'Espagne.

En Algérie, depuis cinq semaines seulement, elle fut prise huit jours après son arrivée de frissons, suivis de sensation de chaleur et de transpirations abondantes, le tout commençant à la nuit tombante pour cesser le matin au réveil.

A l'hôpital le rythme se modifie. Les accès cessent brusquement le jour même de l'arrivée de la malade, salle Bouillaud. Mais l'on fait quand même une injection de bleu après avoir examiné les urines qui ne renferment aucun principe anormal et le sang qui donne au contraire un résultat positif.

Injection de bleu à midi :

Pendant 5 heures, élimination croissante, puis à la 6e heure, décharge intense. Pendant 5 nouvelles heures, nouvelle élimination croissante, puis nouvelle décharge. Le bleu reparaît pendant 2 heures, puis nouvelle décharge. L'élimination recontinue pendant 9 heures.

Donc 3 intermittences et durée totale d'élimination de 24 heures.

Observation VIII

L. Jeanne, 19 ans, vient ici du Fondouk pour une affection désignée par le médecin traitant sous le nom de gastrite. L'interrogatoire pratiqué le jour même de l'entrée à la salle Bouillaud permet d'affirmer qu'on se trouve en présence d'une paludéenne. En effet, la malade présente tous les 3 jours, vers 8 heures du matin, des petits accès fébriles caractérisés ainsi : bâillements, tiraillements, nausées et légers frissons. Puis, 2 ou 3 heures après, sensation de chaleur assez accusée suivie de transpirations abondantes. Ces symptômes remonteraient à 2 mois et auraient débuté à la fin de l'été.

L'examen du sang est positif, on trouve çà et là de toutes petites formes (coloration au bleu de Giemsa). Les urines donnent : ni sucre, ni albumine, urobiline (teinte verte légère), pas d'indican.

Le reste de l'examen permet de découvrir l'augmentation du volume de la rate et la présence de 2 points phréniques, entre les chefs inférieurs du sterno-cléido-mastoïdien.

L'injection de bleu est pratiquée au surlendemain d'un accès, vers les 10 heures du matin.

L'élimination du bleu commence 2 heures après l'injection et se continue pendant quatre heures progressivement.

Puis une intermittence marquée à la 6e heure.

2e intermittence à la 18e heure et le bleu décroît pendant 6 heures pour disparaître au bout de 24 heures.

Observation IX

Quatre jours après, sans que dans cet intervalle il y ait eu d'accès, nous pratiquons une nouvelle injection à 11 heures du matin. Depuis ce moment, la malade urine d'heure et heure pendant 26 heures et on note une intermittence à la 8e heure.

Elimination écourtée et intermittente.

Observation X

Joséphine Na..., 35 ans, vient de Philippeville avec ses trois enfants en bas-âge. Tout ce petit monde est atteint par les fièvres paludéennes et la maman même n'a pas été épargnée. La famille entière habite une ferme qui passe dans la contrée pour éminemment dangereuse à fréquenter. La mère seule est d'abord soumise à notre examen, salle Bouillaud.

Les accès remontent à 2 mois environ et sont typiques dans leur évolution. Ils apparaissent tous les quatre jours et permettent de diagnostiquer : forme quarte ce que confirme l'examen des plaques de sang. Urines normales.

L'examen donne :

Femme amaigrie et profondément anémiée, teinte subictérique des conjonctives.

Rate énorme, douloureuse.

Foie un peu gros, douloureux.

Pas de points phréniques.

Poumon et cœur normaux.

Un matin à la visite la malade déclare qu'elle a été prise hier soir à 9 heures d'un violent accès.

Au matin on trouve :

Température.....	38.5
Tension artérielle..	16 au sphygmomanomètre Potain
Pouls	120

On injecte à 10 heures du matin 5 cgr. du bleu.

La 1re émission, 1 heure après, renferme déjà de la matière colorante.

Puis à la 6e heure, 1re intermittence.

A la 8e heure, 2e intermittence.

Durée de l'élimination 30 heures.

Observation XI

La même malade nous prévenant qu'elle ressent les frissons d'un accès, un soir que nous étions de garde à l'hôpital, nous pratiquons, bien que la température fût

de 37°, le pouls à 110, la tension artérielle à 13, une nouvelle injection de bleu.

Le 1er verre recueilli 1 heure après l'injection ne renferme pas de bleu et l'on note une première intermittence à la 8e heure et une nouvelle intermittence à la 16e heure.

Il y a donc, semble-t-il, retard (3 heures) au début de l'élimination du bleu qui a duré 32 heures.

Observation XII

Sal... Mathieu, 35 ans, cultivateur, entre salle Pasteur, le 11 janvier 1909 pour des douleurs abdominales datant de 5 mois. Il raconte que, travaillant dans la plaine de la Mitidja, il but de l'eau de goût suspect et fut pris le soir même de douleurs abdominales généralisées, de fièvre et de frisson et avec diarrhée et vomissements. Il dit bien avoir eu du melæna mais à une seule reprise seulement, si bien que le fait doit être tenu pour douteux. Le diagnostic ici est ulcus gastrique et le malade est traité pour tel.

Dans le cours de son traitement, un matin, Sal. se plaint d'avoir eu dans la nuit un accès de fièvre paludéenne. L'interrogatoire semble en effet nous diriger vers ce côté et l'on examine le sang de Sal. Nombreuses formes endoglobulaires. Le malade est donc un paludéen et nous allons le soumettre à l'épreuve du bleu.

Le 8 février, il fait un accès dans la nuit. Le lendemain matin à 10 heures nous pratiquons l'injection et recueillons les urines d'heure en heure.

Apparition du bleu à la 2e heure, 1 intermittence marquée à la 10e heure. Durée, 40 heures.

Le reste de l'examen avait donné :

Rate grosse. Foie normal dans ses dimensions.

Urines : Pas de sucre, pas d'albumine, pas d'urobiline, pas d'indican.

Observation XIII

Oum... Tat, indigène, entre à l'hôpital de Mustapha, salle Pasteur, pour des accès paludéens. Il est originaire de la région de Sétif et prétend avoir contracté, il y a trois ans, les premières fièvres. Depuis, il n'en avait plus ressenti les atteintes, lorsque, travaillant sur les quais, il fut pris brutalement de frissons si violents qu'ils l'obligèrent à chercher un refuge chez un cafetier voisin pour se réchauffer.

Il n'y parvient pas, rentre chez lui tout grelottant de fièvre et s'alite. Bientôt apparaît une sensation de chaleur suivie de transpiration et le malade refait pendant trois jours de suite trois accès analogues.

Il entre à Pasteur parce qu'il ne va pas mieux.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'un homme relativement robuste.

Le foie est gros, douloureux. La rate est également grosse et douloureuse.

Pas de points phréniques.

Poumons normaux. Cœur sain.

Urines : normales. Pas de sucre, pas d'urobiline, pas d'albumine ou d'indican.

Hématozoaires dans le sang.

Le 31 janvier 1909, soit 2 jours environ après son entrée à Pasteur, nous lui injectons 5 centigrammes de bleu de méthylène.

La 1re émission, faite une heure après, en renferme déjà.

Puis on note :

Une intermittence à la 9e heure.

Durée totale de l'élimination : 40 heures environ.

Observation XIV

Cat. V..., 38 ans, batelier, entre salle Pasteur, le 1er février pour des accès de paludisme.

Il conte que, originaire de Tunis, c'est aux environs de cette ville qu'il aurait eu pour la 1re fois des accès de fièvre. Mais il n'en ressentit que de légères atteintes, car, pendant 7 ou 8 ans, c'est à peine si, vers le milieu de l'automne, il a éprouvé à 2 ou 3 reprises des frissons suivis de sensations de chaleur et de transpiration. Il a toujours pu vaquer à son travail et nourrir sa nombreuse famille.

Il est actuellement malade depuis 15 jours.

Pendant les 3 premiers jours de sa maladie, il a été pris de frissons violents et a été obligé de s'aliter. Ces frissons sont revenus tous les jours à époque à peu près fixe ce qui lui a rappelé ses accès antérieurs et ce qui l'a obligé à venir nous trouver.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'un homme fortement amaigri et anémié.

Aux poumons : râles sous-crépitants fins.

Cœur : néant.

Foie d'apparence normale.

Rate énorme, douloureuse, affleurant presque l'ombilic ; micropolyadénie généralisée.

Le microscope révèle dans le sang l'existence de formes endoglobulaires du parasite.

Les urines examinées attentivement ne donnent ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni indican.

Injection de bleu 3 jours après le dernier accès, vers 10 heures du matin.

A 11 heures première émission.

A la 4e heure : 1re intermittence.

A la 8e heure : 2e intermittence.

L'élimination totale a duré 28 heures.

Observation XV

Berth... Ernest..., 17 ans, entre salle Trousseau au mois de janvier 1909 pour des accès de paludisme. Cette infection a déterminé de grands ravages dans sa famille surtout dans cette dernière période car son père, sa mère, un frère viennent d'être fortement atteints.

Berth... a eu la coqueluche à 8 ans. Il aurait guéri au bout d'un assez long temps. C'est tout ce que donne l'interrogatoire.

La maladie actuelle remonterait à bientôt 2 mois. Depuis le début de décembre, il aurait eu presque régulièrement tous les 2 jours des accès franchement paludéens avec les 3 stades bien définis. Il entre à l'hôpital

pour se reposer et nous le trouvons, un matin, les téguments décolorés, les conjonctives légèrement subictériques.

La rate est grosse, douloureuse. Le foie paraît normal,

Les poumons et le cœur paraissent sains, mais l'auscultation des vaisseaux du cou permet d'entendre des souffles d'anémie.

Le sang renferme des hématozoaires. Les urines ne contiennent rien d'anormal. Pas d'urobiline, pas d'indican, ni sucre, ni albumine.

Le 30 janvier 1909, nous apprenons que Berth... a eu dans la nuit un accès violent. Le lendemain, à la visite, nous trouvons :

Température	38°5
Pouls	120
Tension artérielle.....	15

Nous injectons 5 centigrammes de bleu de méthylène et constatons : 1° que la matière colorante n'a pas encore franchi le filtre rénal au bout d'une heure ; 2° l'apparition de deux intermittences, l'une à la 12e heure, l'autre à la 20e heure avec une élimination totale d'une durée de 30 heures.

Observation XVI

Joseph D..., 50 ans, cordonnier, vient à l'hôpital, salle Pasteur, pour accès de paludisme. Il a contracté les fièvres alors qu'il était au Tonkin et depuis cette époque a ressenti presque tous les ans quelques nouveaux accès.

Les derniers remontent à quelques jours, une semaine environ, mais, plus violents qu'à l'ordinaire, ils ont obligé le malade à venir nous trouver. L'examen révèle :

Anémie profonde 2.800.000 G. R.

Rate énorme.

Foie gros. Les deux glandes sont douloureuses.

Les autres organes ne présentent rien qui mérite d'être signalé.

Croissants dans le sang.

Les urines ne renferment rien de particulier : ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni indican.

Le 10 février, nous injectons 5 centigrammes de bleu de méthylène :

1re émission de bleu au bout de la 2e heure.

Puis 3 intermittences : à la 6e, 10e, 20e heure.

Elimination totale d'une durée de 48 heures.

CHAPITRE III

Discussion

Nous devons déclarer tout d'abord que les injections de bleu de méthylène faites à nos malades furent admirablement supportées par eux. Il était à craindre en effet que l'introduction dans l'économie d'une matière toxique au moment même de l'invasion du sang par les parasites de la malaria ne produisît un accroissement de l'intoxication. Or pas un de nos malades ne s'est plaint. C'est tout au plus si l'un d'eux (Observation IV du 1er groupe) a été pris, quelques heures après l'injection, d'un malaise assez mal caractérisé. Il accusa des douleurs ressenties au creux épigastrique et nous fit craindre, à un moment donné, l'apparition de vomissements symptomatiques d'une intoxication si légère fût-elle. Renseignements pris, le malade était un hyperchlorhydrique avéré, présentant surtout au milieu de la nuit des signes d'hyperracidité du contenu stomacal. Il nous déclare, en poussant l'interrogatoire, qu'à chacun des accès de paludisme qu'il a faits, il a été repris par ces éructations

fatigantes mais qui disparaissent d'elles-mêmes sitôt la fin de l'accès. D'ailleurs la suite des évènements nous confirma dans ce diagnostic et dans notre idée qu'il s'agissait d'un fait absolument étranger à notre expérience. Au bout d'une 1/2 heure, l'accès cessant, les nausées disparurent sans qu'elles aient été suivies du rejet de matières alimentaires colorées. D'autre part nous n'avions aucun des signes de l'empoisonnement par le bleu de méthylène donnés par Piotrowski, vomissements alimentaires colorés, céphalalgie, albuminurie, vertige, ténesme vésical, diarrhée colorée, pollakiurie.

Puisque nous en sommes à des considérations générales sur le bleu de méthylène, disons de suite que nous n'avons pu ici confirmer les idées de P. Gutmann et Ehrlich, qui supposaient le bleu de méthylène capable, en colorant les hématozoaires du paludisme, de tuer ces parasites. Laveran (Société de biologie, séance du 25 janvier 1892) avait déjà trouvé des résultats contradictoires de ceux émis par les auteurs précités. Il montra que d'une part la coloration des hématozaires par le bleu n'est pas aussi importante qu'on le prétendait, que d'autre part l'action de ce médicament sur les hématozoaires des oiseaux, très analogues à ceux de l'homme, est peu appréciable.

Certains de nos malades, il faut le reconnaître, ont eu consécutivement à nos injections de bleu quelques journées, même quelques semaines d'apyrexie totale. Mais, à côté de ce résultat heureux mais non imputable à notre bleu, nous devons déclarer ici que d'autres malades firent le surlendemain, quelquefois le lendemain même, de l'injection des accès aussi violents que ceux qui s'étaient manifestés avant leur entrée à l'hôpital. Il ne faut donc pas tabler sur quelques cas isolés, car nous savons que

des accès, même très tenaces, sont susceptibles de disparaître par le simple repos à l'hôpital.

Retard dans l'élimination du bleu. — Comment doit s'expliquer le retard dans l'élimination du bleu ? Si nous consultons nos diverses observations, nous voyons que ce retard est très fréquent ; il est même constant et très marqué dans les cas où l'injection fut pratiquée au moment de l'accès palustre. A quoi peut-on l'attribuer : on sait que pareil phénomène se produit dans les cas de néphrite interstitielle avec sclérose avancée. Or il est bien évident que, dans nos cas, ce diagnostic devait être éliminé puisqu'aucun autre signe ne venait le corroborer (pas d'hypertension artérielle en dehors des accès, pas d'albumine, aucun autre petit signe de brightisme, pas de bruit de galop). Or il semble bien que dans aucune autre affection pareil retard ait été signalé. Nos observations introduisent donc un fait nouveau que nous allons essayer d'expliquer.

Pendant la période de frissons il y a une réaction nerveuse que les anciens auteurs, en particulier Broussais et les médecins du corps expéditionnaire d'Algérie, avaient bien mise en relief. D'autre part, pendant cette même période, la tension artérielle est exagérée (18, 19, 20 au sphygmomanomètre Potain). Il y a donc dans tout l'organisme des vasoconstrictions internes auxquelles correspondent des vasodilatations consécutives. Ce qui nous le prouve, c'est le chiffre obtenu au sphygmomanomètre (12, 13, 14). Ne pourrait-on pas dire que dans les cas de frisson palustre le rein est inhibé par vaso-constriction glomérulaire laquelle a son origine, soit dans un trouble du système nerveux central, soit dans un réflexe parti d'un organe plus directement intéressé. Du

reste, de tels exemples d'inhibition d'organe à organe ne sont plus rares. Du moment que l'enseignement de l'Ecole de Necker a montré qu'une altération même minime d'un rein pouvait retentir sur le rein intact au point d'amener de l'anurie, il n'y a rien d'illogique à penser que des réactions rénales succèdent à des altérations plus éloignées, comme on peut en trouver des exemples dans les cas d'anurie consécutive à des opérations sur le petit bassin ou le rectum.

Le fait que nous signalons a donc une importance au point de vue de la pathologie générale, puisqu'il montre qu'en dehors de toute altération matérielle du rein il peut y avoir des inhibitions tout à fait temporaires amenant un retard dans l'élimination du bleu de méthylène.

Nous aurions pu rechercher si le chromogène s'éliminait normalement avec retard du bleu seul, ce qui pour certains indique une perméabilité diminuée sans lésion rénale profonde, mais nous avons préféré suivre l'avis du professeur Bard, estimant qu'il faut tenir compte seulement, dans cette épreuve clinique, de ce qui se voit à l'œil, sans artifice chimique.

Du reste, dans les premières observations de bleu de méthylène prises par le professeur Crespin, la recherche du chromogène et du bleu avait été faite simultanément et l'on avait vu que l'un et l'autre subissaient le même retard. Cela montrerait que l'opinion des auteurs voulant que le retard simultané du bleu et du chromogène soit l'indice d'une perméabilité très compromise, que cette opinion, disons-nous, ne cadre pas avec les faits.

Quant à la période intercalaire, celle comprise entre les accès voulons-nous dire, le retard, moins considérable et surtout moins fréquent, doit s'expliquer de même, d'autant plus que nous étions près de l'accès et l'on sait

fort bien que des paludéens, en apparence indemnes de tout accès palustre, ont cependant des modifications de leurs humeurs rappelant le cycle évolutif de l'accès.

Ainsi, on a remarqué que des paludéens, quelques jours après l'accès, présentaient des décharges d'urée analogues à celles qui se produisaient pendant l'accès. Ce qui est vrai pour l'urée l'est aussi pour le bleu, et cela corrobore encore la pathogénie nerveuse que nous avons essayé d'édifier.

Du reste, les recherches de toxicité urinaire faites par Roques et Lemoine d'une part, Mossé d'autre part, ont montré que le coefficient urotoxique peu prononcé avant l'accès et pendant le frisson s'élevait au contraire beaucoup après l'accès, ce qui prouverait que les poisons tout comme le bleu sont retenus dans le sang pendant la période de frissons.

Il convient de dire toutefois que d'autres recherches, celles de Rummo et Bordoni (cités par Roger « Maladies infectieuses ») n'ont pas confirmé les précédentes, puisque dans la fièvre intermittente le sang serait moins toxique qu'à l'état normal.

Durée. — On sait que normalement l'élimination du bleu dure de 48 à 60 heures, même pour Bard se prolongerait jusque vers la 72e heure. Or qu'avons-nous remarqué dans nos observations? C'est que, au cours de l'accès, l'élimination du bleu est réduite à 18 heures en moyenne, tandis que dans l'intervalle des accès la période d'élimination était porté à 30 heures environ.

Nous savons que l'élimination écourtée peut s'observer soit au cours des néphrites épithéliales, dans les cas où, suivant la pittoresque expression du professeur Bard,

« le filtre est percé », soit au cas de néphrite scléreuse chronique.

L'absence d'albumine, dans tous nos cas considérés, élimine la 1re hypothèse.

Quant à la seconde, nous avons dit à propos du retard qu'il ne saurait en être question.

Nos observations montrent, en somme, qu'il y a plutôt perméabilité exagérée du rein pendant les périodes de chaleur et de sueur, ce qui contraste avec ce qui se passait dans la période de frisson. Il n'y a rien là qui puisse nous étonner, puisque à une vasoconstriction fonctionnelle, sorte de spasme éminemment transitoire, doit succéder une vasodilatation plus ou moins considérable permettant une élimination massive du bleu de méthylène.

Rythme d'élimination. — Dans tous nos cas, ce qui nous a frappé, c'est le phénomène de l'intermittence qui s'est produit invariablement soit pendant l'accès, soit en dehors de l'accès, et ce phénomène serait pour Chauffard un signe important d'insuffisance hépatique.

Dans quelles autres affections avait-on noté pareil fait? Certains auteurs l'ont trouvé dans diverses affections nerveuses. Léon Bernard l'a trouvé dans la polyurie nerveuse. D'autres l'ont noté dans les affections de la peau ; Albarran et Léon Bernard l'ont même observé au cas d'hypertrophie compensatrice du rein.

Disons de suite que, dans ces diverses affections, la courbe d'élimination ne se rapproche des nôtres que par la seule intermittence. D'autres caractères viennent la différencier notablement.

Ainsi dans les néphrites épithéliales comme dans toutes les maladies nerveuses, le début de l'élimination est précoce, mais la durée de cette même élimination est

écourtée. Dans les maladies mentales, l'élimination est prolongée, toutes choses d'ailleurs en contradiction avec les résultats obtenus au cours de nos observations.

Il nous faut donc essayer d'aller au delà des faits d'observation pure et de dégager la physiologie propre au symptôme que nous venons d'étudier, mais il est une question préalable qui se pose immédiatement : l'intermittence d'élimination du bleu n'est-elle qu'un phénomène isolé, indépendant, autonome, et qui ne vaut que pour un cas particulier, ou s'agit-il, au contraire, de quelque chose de plus général, d'un mode d'élimination, ou mieux d'un rythme de sécrétion propre aux hépatiques ?

La 1re interprétation a été admise par M. H. Dufour (Société anatomique, 6 mai 1898, et Société de biologie, 2 juillet 1899). Pour lui « le bleu est rejeté par un procédé qui lui est propre. » A l'appui de cette assertion, H. Dufour cite d'une part un fait observé chez une malade atteinte de périodes alternatives de dépression et d'excitation : le bleu paraît dans ces deux périodes sous le même type, alors que pendant l'excitation il y avait augmentation du volume urinaire et diminution du chiffre de densité, et que pendant la dépression le volume urinaire était diminué et le chiffre de densité augmenté. Mais il ne nous paraît pas qu'on puisse tirer grande conclusion des faits peu nombreux d'abord, observés ensuite dans des conditions très spéciales, chez des malades atteints de troubles mentaux plus ou moins profonds.

Il nous semble, comme le pense Chauffard, que cette question doit être étudiée dans des conditions plus larges et qu'on ne peut se faire une conviction logique et rationnelle qu'en recherchant comparativement comment s'effectue chez des sujets sains et chez les hépatiques la double élimination de l'eau et des produits solubles de

l'urine. Les examens des courbes dressées après analyses des urines normales ont montré à Chauffard qu'il y a dans l'élimination urinaire des maxima et des minima d'élimination qui correspondent à des phases d'activité plus ou moins grandes des reins. Jamais il n'y a eu de différence très accentuée dans les chiffres de densité (1010-1018 Densités extrêmes). Jamais surtout, au dire de Chauffard, il n'y a eu dissociation dans l'élimination c'est-à-dire augmentation de l'eau urinaire et diminution très marquée des substances dissoutes.

Pour Chauffard donc, ce qui ressort de l'étude des courbes dont nous parlions plus haut, c'est que l'élimination, chez les sujets sains, ne se fait pas d'une façon régulière ; elle présente deux ou trois maxima par 24 heures et ces augmentations de la quantité d'urine s'accompagnent d'une sécrétion plus abondante de l'urée et de tous les matériaux fixes, sécrétion décelée par l'élévation du chiffre de la densité.

Chez les hépatiques, Chauffard a pu constater que l'élimination présente des minima au moment desquels les substances dissoutes (urée, pigments biliaires) sont considérablement diminuées. D'autre part, ces minima correspondent souvent à une élimination aqueuse exagérée.

A un autre point de vue, quand la polyurie existe, la diminution de la densité n'est pas seulement attribuable à l'augmentation de l'eau urinaire, puisque Chauffard a toujours trouvé une diminution de l'urée totale éliminée, puisqu'il a constaté à maintes reprises la disparition totale des pigments biliaires recherchés par les méthodes les plus délicates, alors que dans les mictions précédentes l'urine en contenait des proportions notables.

Il nous semble en somme que, quand le foie fonctionne

d'une façon insuffisante, ses cellules envoient ou laissent passer par intervalles, dans la circulation, des substances qui sont toxiques pour les cellules des tubes contournés du rein dont les fonctions sécrétrices sont momentanément entravées.

Par le fait de cette inhibition, le mécanisme physiologique de la sécrétion rénale est altéré. Les glomérules de Malpighi conservent toute leur activité propre et éliminent la partie aqueuse de l'urine pendant que les épithéliums des tubuli sont en « étant d'inertie fonctionnelle » et ne laissent plus passer que d'une façon minime leurs produits de sécrétion (urée, pigments et bleu de méthylène).

Le fait est à rapprocher de cette notion histologique bien définie : les lésions rénales secondairement aux lesions hépatiques commencent et prédominent au niveau des épithéliums des tubuli.

Normalement, glomérule et tube concourent de concert à effectuer un travail synchrone. L'élimination de l'eau, du bleu se fait suivant un type continu.

Chez les brightiques, l'élimination du bleu devient à la fois retardée et prolongée, en même temps que les éliminations d'eau et de matières solubles présentent des alternatives en plus ou en moins, trop irrégulières pour qu'on puisse les résumer en une formule précise.

Chez l'hépatique paludéen, de par l'intervention du foie malade, le rythme des phénomènes biologiques se modifie profondément, l'activité glomérulaire reste relativement indemne, même toujours chez nos paludéens ; la plupart du temps elle se dissocie d'avec la sécrétion des tubes contournés. C'est pour cela, disent Chauffard et Castaigne, qu'on pourrait appliquer le terme de *type dissocié* aux faits que nous avons relatés plus haut, dans lesquels l'élimination d'une grande quantité d'eau urinaire corres-

pondait à une sécrétion très peu abondante d'urée et de matières solubles.

— Dès lors, ne sommes-nous pas en droit de dire que l'intermittence dans l'élimination du bleu n'est pas chez les hépatiques paludéens un fait isolé, qu'elle n'est que l'expression objective, la mise en évidence, par un procédé expérimental, d'un phénomène bien plus général et par cela même bien plus important? Le caractère de rémittence que présente chez le sujet sain la sécrétion urinaire s'amplifie et se dissocie chez l'hépatique, se rapproche de l'intermittence.

Il va sans dire que pour les produits de nutrition propres de l'organisme (urée, sels solubles, etc.), il ne peut être question d'intermittences vraies; la formation de ces substances ne s'arrête jamais et leur excrétion, si diminuée soit-elle, se fait toujours ; mais pour une substance étrangère à l'économie, introduite artificiellement dans l'organisme de façon massive, on comprend que l'inhibition puisse par moment devenir incomplète.

Les résultats de Chauffard cadrent absolument avec ce que nous émettions plus haut relativement à la toxicité urinaire et aux décharges pratiques chez nos paludéens. Nous avons souvent remarqué au fond des verres plus colorés que leurs voisins, correspondant donc aux décharges de bleu de méthylène, des dépôts de sédiments que l'analyse a montré en grande partie être constitués par des urates. Dans ces cas la densité était plus élevée que dans les verres voisins et l'on peut dire, avec Chauffard, qu'à ce moment même glomérules et tubes excréteurs avaient travaillé de concert, tandis qu'il y avait eu asynchronisme de travail dans l'échantillon qui précédait et dans celui qui suivait le verre riche en dépôt de sédiment et en matière colorée.

Cette théorie de Chauffard, concernant l'inhibition des tubes sécréteurs rénaux par les substances toxiques n'est pas du tout éloignée de ce que nous disions dans le paragraphe précédent pour expliquer le retard du début de l'élimination du bleu de méthylène dans les accès ou dans l'intervalle des accès paludéens. Nous disions notamment que Roques et Lemoine d'une part, Mossé de l'autre, étaient arrivés à prouver que le coefficient urotoxique, peu prononcé avant l'accès et au début de la période de frisson, augmentait avec l'apparition du stade chaleur. Or c'est précisément cet accroissement de la toxicité qui agit par action réflexe sur les vaisseaux irriguant les tubes sécréteurs et empêche la dialyse de la matière colorante injectée.

CONCLUSIONS

Les conclusions que nous tirons de notre étude sont de deux ordres : les unes générales, les autres plus spéciales à notre travail.

Conclusions générales. — Elles sont au nombre de deux : l'une d'ordre purement séméiologique, l'autre relative à la pathologie générale.

Au point de vue séméiologique, l'épreuve par le bleu de méthylène nous apporte un procédé de plus pour l'exploration chimique du foie. Elle s'ajoute à la recherche de l'urobilinurie, de la glycosurie alimentaire, de l'indicanurie, de l'hypoazoturie et complète le syndrome urologique de l'insuffisance hépatique. Elle ne prétend supplanter aucun des autres procédés de recherche, elle ne fait que les confirmer et leur donner par sa concordance une valeur encore plus décisive. Peut-être même ce procédé par le bleu est-il encore plus sensible que nos autres procédés d'exploration. Nous en voulons pour preuve l'observation de Chauffard qui a trait à une jeune fille atteinte d'un volumineux kyste du foie (6 litres de liquide). Alors que chez elle, comme c'est la règle, on ne

pouvait constater ni urobilinurie, ni glycosurie alimentaire, l'épreuve par le bleu n'en avait pas moins donné une courbe nettement intermittente.

Au point de vue de la pathologie générale et des modes d'élimination urinaire chez les hépatiques, l'épreuve par le bleu nous apporte au contraire des notions nouvelles. Elle met en évidence ce fait inattendu que chez les malades dont la cellule hépatique est viciée dans sa structure ou son fonctionnement, la sécrétion urinaire se modifie dans sa structure ou dans son rythme.

Conclusions relatives à notre travail. — Nous pouvons dire que :

I. — La perméabilité rénale au bleu de méthylène dans l'*accès palustre* présente les particularités suivantes :

a) *Retard* dans le début de l'élimination du bleu, retard pouvant atteindre jusqu'à 5 heures, coïncidant avec la fin du stade frisson où la pression artérielle est élevée.

b) *Intermittences* très marquées (2-3 environ).

c) *Diminution* considérable dans la durée de l'élimination du bleu qui est réduite à 18 heures en moyenne.

II. — Cette même *perméabilité rénale* étudiée dans *l'intervalle* des *accès*, mais à une *période très voisine de l'accès* (moins de 48 heures) donne comme résultats :

a) *Retard* moins marqué dans le début de l'élimination, moins constant que dans le paragraphe précédent.

b) *Intermittences* toujours marquées mais moins nombreuses que précédemment.

c) *Diminution* dans la durée totale d'élimination qui est réduite à 28-30 heures au lieu de 48-72 heures.

III. — Le retard dans l'élimination a sa cause dans une vasoconstriction des vaisseaux irriguant les tubes sécréteurs, vasoconstriction due à un réflexe produit par le contact des cellules de ces mêmes tubes avec des substances toxiques éliminées par la cellule hépatique et indiquée par une élévation de la tension artérielle (16, 20, 21).

IV. — La diminution dans la durée de l'élimination est le résultat d'une vasodilatation consécutive que décèle le sphygmomanomètre Potain (12, 13, 14).

V. — Les intermittences s'expliquent par une dissociation de l'acte urinaire au niveau des glomérules et des tubes sécréteurs, les seconds laissant passer d'une façon intermittente les produits toxiques élaborés par le foie, lesquels produits ont une action inhibitrice sur les fonctions de ces mêmes tubes sécréteurs.

VI. — Le bleu de méthylène est un moyen sensible capable d'indiquer des lésions de la cellule hépatique que peuvent ne pas déceler la recherche de l'urobilinurie et celle de l'indicanurie.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Loeper. — Nouveaux procédés d'exploration (Leçons de pathogénie professées à la Faculté de Paris, 1903).

Brault. — Maladies des pays chauds.

Crespin. — Précis du paludisme.

Journal de physiologie et de pathologie générales (Année 1898, t. I).

Kelsch et Kiener. — Traité des maladies des pays chauds.

Presse médicale, 1898, t. I.

Société médicale des hôpitaux de Paris (3e série, 1898).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 6 Mai 1909.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 6 Mai 1909.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!